

最新の重粒子線がん治療の成果：肺癌

Carbon ion radiotherapy for lung cancer



中嶋美緒(写真) 山本直敬

Mio NAKAJIMA and Naoyoshi YAMAMOTO

放射線医学総合研究所重粒子医科学センター病院

◎手術によって根治が期待できる I 期非小細胞肺癌であっても、手術ができない、あるいは希望しない症例がある。このような患者に対して安全で確実な治療を開発することが、肺癌死亡を低減させるために重要な課題である。当院における肺癌に対する重粒子線治療は 1994 年 11 月から開始され、2012 年 12 月までにのべ 1,304 名に行ってきた。末梢型 I 期肺癌に対しては治療期間を 6 週間(18 回分割照射)から 3 週間(9 回分割照射)、1 週間(4 回分割照射)としたいに短縮した。2003 年から 2012 年にかけて 1 日で照射を終了する 1 回照射の線量増加試験を行い、36 GyE 以上では 5 年局所制御率が T1 で 85.0%、T2 では 71.2%という結果を得た。中枢気道の早期扁平上皮癌や気管支外に腫瘤を形成する肺門部近接型肺癌、局所進行肺癌に対しても良好な局所制御が得られており、重粒子線治療は手術ができない患者にとって手術に代わりうる局所療法として、肺癌死亡の低減に貢献すると考える。



Key word: 放射線治療, 重粒子線治療, 炭素イオン線治療, 非小細胞肺癌

がんは日本人の死因別順位の第 1 位であり、なかでも肺癌は部位別死亡数で男性では 1 位、女性でも大腸癌に次いでがん死因の 2 位である。肺癌検診の普及により手術によって根治が期待できる I 期の肺癌が多く発見されるようになったが、低肺機能や心疾患などの理由により手術ができない症例や、手術を希望しない症例がある。このような患者に対して安全で確実な治療を開発することが肺癌死亡を低減させるために重要な課題である。

本稿では、著者らがやっている肺病変に対する重粒子線治療のなかで、おもに肺癌に対する治療成績について述べる。

肺癌に対する重粒子線治療

当院における肺癌に対する重粒子線治療は 1994 年 11 月から開始され、2013 年 12 月までにのべ 1,304 名に行ってきた。

最初の治療は末梢型 I 期肺癌、肺門近接型・肺門部肺癌、胸壁浸潤肺癌(術前照射として施行)を対象に、18 回分割照射(治療期間 6 週間)の線量増加試験として施行した¹⁻³⁾。胸壁浸潤癌の術前照射では照射後に手術を行い、摘出された標本の病理所見で強力な抗腫瘍効果が確認された⁴⁾。

末梢型 I 期非小細胞肺癌に対する重粒子線治療の成績

末梢 I 期非小細胞肺癌に対しては 18 回分割照射(6 週間)、9 回分割照射(3 週間)⁵⁾、4 回分割照射(1 週間)⁶⁾と分割回数を減らす臨床試験を進めてきた。2003 年 4 月からは末梢型 I 期肺癌に対して 1 日で治療を行う 1 回照射の線量増加試験を開始し、218 例を登録した⁷⁾。

すでに初期の 18 回照射の症例で、治療前後の肺機能を比較し、肺活量と一秒量の低下がそれぞれ

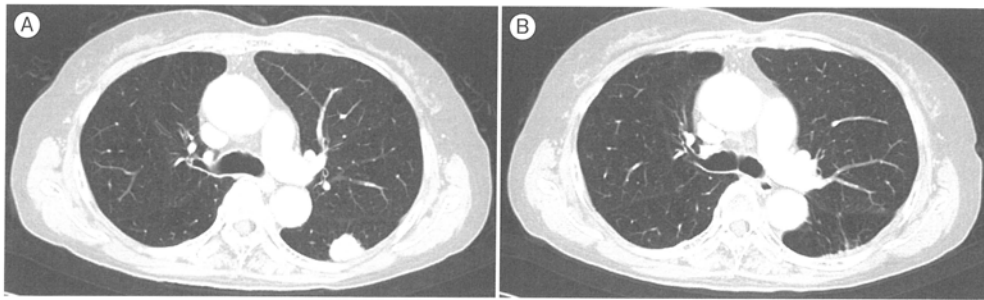


図 1 重粒子線治療前後のCT

A: 重粒子線治療前, B: 治療後3年.
67歳女性, 左肺上葉のIA期腺癌, 40 GyE 1回照射で治療した.

10%以下であり, 肺機能の障害が軽度で安全な治療であることを報告した⁸⁾が, 9回, 4回と分割回数を減らして照射しても, 正常組織の有害事象は臨床的に問題となる症状を呈するグレード3以上の肺反応は認めなかった^{9,10)}. これらの症例のうち80歳以上の高齢者28名を対象とした解析でも肺機能の障害は軽度であった⁸⁾.

2003年より行った1回照射の線量増加試験の結果を報告する. 症例数は218例, 照射線量は28 GyE(グレイ相当; 重粒子線の単位)より開始し, 最終的に50 GyEまで線量増加を行った. 線量における評価で34 GyE以下($n=67$)と36 GyE以上($n=151$)の2群の比較で, 5年局所制御率がそれぞれ54.4%, 79.2%と有意差を認めた.

以下では36 GyE以上を照射した151例の結果について報告する. 平均年齢は73.9歳で男性100例, 女性51例である. 病巣数は151で, そのうち腫瘍径が3 cm以下のT1が91, 腫瘍径が3 cmを超えるT2は60であった. 組織型は, 腺癌104, 扁平上皮癌46, 大細胞癌1であった.

重粒子線治療を受けた理由は手術非適応例が84(55.6%), 残りは手術拒否であった. 医学的に手術非適応となった症例は低肺機能が全体の約6割を占めている.

抗腫瘍効果では局所制御率は3年で83.1%, 5年で79.2%であった. 腫瘍径別にみると3年/5年の局所制御率は, 腫瘍径3 cm以下のT1では89.3%/85.0%, 3 cmを超えるT2では76.2%/87.2%であった. 生存率を検討すると累積3年粗生存率は, T1: 77.7%, T2: 73.1%, 累積5年粗生存率はT1: 57.4%, T2: 53.5%であった. 図1

に40 GyE/1回照射の治療例を示す.

本臨床試験は2012年2月で終了し, 2012年4月からは末梢I期肺癌に対する重粒子線治療は先進医療となり, 50 GyE/1回照射による治療を行っている.

末梢型以外の早期肺癌——中枢気道の早期肺門扁平上皮癌に対する重粒子線治療

気管・気管支の気管支外に腫瘤を形成する肺門部近接型非小細胞肺癌の治療は, 気管や気管支への障害とそれに伴う肺機能の低下が問題となる. 重粒子線治療においても気管や気管支に対する耐用線量が肺野領域と異なるため当初より末梢型に対する治療と区別して行ってきたが, 周囲の臓器の線量を抑えて体深部の中枢気道粘膜までピンポイントで治療線量を照射できる重粒子線の特徴が生かされる. 2000年4月より開始された9回/3wk分割法における肺門近接型および肺門部肺癌を対象とした線量増加試験において, 気管支壁外に明らかな腫瘍のない亜区域支までの肺扁平上皮癌21例では全例で局所制御が得られており, 正常気管支の障害も軽度であることが確認された. 現在は先進医療として治療している.

肺門部近接型非小細胞肺癌に対する重粒子線治療

上記の臨床試験において気管支外に腫瘤を形成する肺門近接型・肺門部肺癌では7例中2例で再発を認め, 腫瘤形成例に対しては線量が不十分であることが明らかになった. 2006年より気管・気管支の気管支外に腫瘤を形成する肺門部近接型非

表 1 定位照射, 陽子線治療との比較^{5,6,13-15)}

著者	治療法	症例数 (I A / I B)	粗生存率	局所制御率
Baumann (2009)	定位照射	57 (40/17)	60% (3-yr)	92% (3-yr)
Timmerman (2010)	定位照射	55 (44/11)	56% (3-yr)	97.6% (3-yr)
Nakayama (2010)	陽子線	50 (30/28)	97.8% (2-yr)	97% (2-yr)
Miyamoto (2007)	重粒子線	50 (29/21)	50% (5-yr) T1 : 55%, T2 : 43%	94.7% (5-yr)
Miyamoto (2007)	重粒子線	79 (42/37)	45% (5-yr) T1 : 62%, T2 : 25%	90% (5-yr) T1 : 98%, T2 : 80%

表 2 重粒子線治療と外科療法の成績

	臨床病期**	粗生存率 (%)	
		3年	5年
外科療法*	I A	89.1	82.0
	I B	74.8	63.4
重粒子線治療	I A	77.8	56.8
	I B	72.7	52.5
	c-stage I 手術適応有 (n=67)	83.2	73.7

* : 文献¹⁶⁾より引用, ** : UICC Ver. 6 (1999).

小細胞肺癌に対する臨床試験を開始した。これまで20例以上を治療し、安全性および局所制御の点で良好な結果が得られており、2015年4月より先進医療に移行する見込みである。

局所進行肺癌に対する重粒子線治療

切除不能な局所進行非小細胞肺癌に対する標準的な治療は同時化学放射線療法であるが、年齢や合併症を理由に化学療法が併用できない症例に対しては、ときに放射線治療単独での治療が選択されることもある。しかし、これまでの報告では十分な効果は得られていない。当院では2000~2013年に62例の局所進行肺癌患者に対して重粒子線治療単独での治療を行い、2年粗生存率50.1%、3年粗生存率43.0%、3年局所制御率93.1%という結果を得た。そのなかでも治療前にN0と評価された23例において3年粗生存率は60%と、N1症例の38%、N2症例の23%と比較し、有意に良好であった。

I期肺癌重粒子線治療後の肺門・縦隔リンパ節転移に対する重粒子線治療

肺癌手術の場合は、術前の検査で臨床病期I期

と診断された症例でも術後の病理学的検索で約2割に肺門または縦隔へのリンパ節転移がみられるが、著者らが行っているI期肺癌の重粒子線治療では肺門・縦隔リンパ節への予防的照射は施行していない。このため治療後の経過観察中に、原発巣が再発していない場合でもリンパ節転移の出現する症例が約10%ある。これは治療の前に潜在していたリンパ節の微小な転移巣が時間を経て増大したと考えている。このようなリンパ節転移に対しては肺門・縦隔の重粒子線照射を行うことで局所の治癒が得られており、原発巣の治療後も厳重に経過を観察する必要がある。

転移性肺腫瘍に対する重粒子線治療

転移性肺腫瘍の治療は原発の疾患により各種の治療方法が選択されるが、化学療法などの全身治療に加え、局所療法である外科的切除が行われることも多い。外科治療の対象となる症例は重粒子線治療の適応ともなりうる。

当院で1997年4月~2011年2月に91名の患者における116病変を治療し、2年局所制御率91.9%、2年粗生存率71.2%という結果を得た¹¹⁾。

また、1997年5月~2012年10月に治療を行った34例の大腸・直腸癌からの転移性肺腫瘍44病変における検討では、2年および3年局所制御率がともに85.4%、2年および3年粗生存率がそれぞれ65.1%と50.1%という結果であった¹²⁾。

いずれの症例でもGrade 3以上の有害事象は認められておらず、安全性の高い治療といえる。

他の治療法との比較

1. 定位放射線治療, 陽子線治療との比較

手術非適応の早期肺癌症例に対する従来の放射

線治療では局所制御率は3年で30~70%程度であったが、近年、従来のX線を用いて照射方法を工夫した体幹部定位放射線治療(定位照射)による肺癌治療の良好な成績が報告されている。Baumannら¹³⁾は、局所制御率(3年)90%以上と報告しており、腫瘍径3 cm以下のT1では局所再発を認めなかった。ただし、3 cmを超えるT2では20例中の4例が再発しており、腫瘍径の大きな腫瘍の制御はやはり難しいと思われる。

陽子線も含めた比較を表1に示した^{5,6,13-15)}。重粒子線は良好な局所制御を示しているがとくにT2の局所制御に優れていると考える。

2. 外科治療との比較

日本肺癌学会と日本呼吸器外科学会の合同調査による2004年1年間の肺癌切除例の成績¹⁶⁾では、累積3年粗生存率は臨床病期IA期:89.1%, IB期:74.8%, 累積5年粗生存率はIA期:82.0%, IB期:63.4%であった。重粒子線治療ではIA期, IB期の3年粗生存率はそれぞれ77.8%, 72.7%であり、これは手術成績に近いと考えられる(表2)。

さらに、当院で2005年4月以降に1回照射で治療を行った151例のI期肺癌のうち前医で手術非適応と判断された84例と、手術適応があると判断された67例(手術拒否例)について比較すると、それら2群の局所制御率には差がないが、手術適応例では3年粗生存率83.2%, 5年粗生存率73.7%と、手術非適応例の69.6%, 43.3%に比較して有意に良好な結果が得られており、前述のデータでは対象症例に手術非適応症例が多く含まれていることを考えれば、侵襲が少なく、効果も十分に期

待できる治療法である。

おわりに

今後の肺癌重粒子線治療の課題は、I期肺癌に対し高い局所制御率を維持しつつ治療期間を短縮していくことや、IB期や進行癌に対する局所制御の向上と化学療法などの併用による遠隔転移の低減と予後の改善などが考えられる。肺癌の重粒子線治療はとくに手術非適応症例や手術拒否例に対しては手術に代わりうる局所根治療法として発展していくと考える。

文献

- 1) Miyamoto, T. et al.: *Radiother Oncol.*, **66**: 127-140, 2003.
- 2) Nishimura, H. et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **55**: 861-866, 2001.
- 3) Koto, M. et al.: *Radiother Oncol.*, **71**: 147-156, 2004.
- 4) Yamamoto, N. et al.: *Lung Cancer*, **42**: 87-95, 2003.
- 5) Miyamoto, T. et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **67**: 750-758, 2007.
- 6) Miyamoto, T. et al.: *J. Thorac. Oncol.*, **2**: 916-926, 2007.
- 7) 馬場雅行・他: 肺癌に対する重粒子線治療の役割, 臨床放射線, **53**: 142-150, 2007.
- 8) Sugane, T. et al.: *Lung Cancer*, **64**: 45-50, 2009.
- 9) Kadono, K. et al.: *Chest*, **122**: 1925-1932, 2002.
- 10) Miyamoto, T. et al.: *J. Thorac. Oncol.*, **2**: 916-926, 2007.
- 11) Takahashi, W. et al.: *Radiat. Oncol.*, **9**: 68, 2014.
- 12) Yamamoto, N. et al.: *Pulm. Med.*, **2013**: 219746, 2013.
- 13) Baumann, P. et al.: *J. Clin. Oncol.*, **27**: 3290-3296, 2009.
- 14) Timmerman, R. et al.: *JAMA*, **303**: 1070-1076, 2010.
- 15) Nakayama, H. et al.: *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **78**: 467-471, 2010.
- 16) 澤端章好・他: 肺癌, **47**: 875-888, 2010.

* * *